69046

SONDERABDRUCK.

BERICHTE

DER

DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT.

JAHRGANG XXXX. HEFT 12.

461. P. Ehrlich und A. Bertheim: Über *p*-Aminophenylarsinsäure.

BERLIN 1907.

WELLCOME INSTITUTE LIBRARY
Coll. welMOmec
Coll. pam P
No. 5661
1773

461. P. Ehrlich und A. Bertheim: Über *p*-Aminophenylarsinsäure.

(Erste Mitteilung.)

[Aus der Chemischen Abteilung des Georg Speyer-Hauses, Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 8. Juli 1907.)

Durch Erhitzen von arsensaurem Anilin auf 190—200° erhielt Béchamp (Compt. rend. **56**, I, 1172 [1863]) eine Verbindung von der Zusammensetzung »$C_{12}H_8AsO_6N$« oder in der heute üblichen Schreibweise: $C_6H_8O_3NAs$, die er als Anilid der Arsensäure auffaßte. Es müßte ihr demnach die Strukturformel

$$C_6H_5.NH.AsO(OH)_2$$

zugeschrieben werden. Béchamp hat das Natrium-, Kalium-, Barium- und Silbersalz dieser Verbindung beschrieben.

Seit mehreren Jahren wird ein Heilmittel unter dem Namen Atoxyl in den Handel gebracht, das seiner chemischen Natur nach als Metaarsensäureanilid bezeichnet wird, dem also die Formel

$$C_6H_5.NH.AsO_2$$

zukommen müßte.

Die von uns vorgenommene Untersuchung dieser Substanz ergab aber zunächst, daß in ihr sicher kein freies Anilid, sondern eine auf Lackmus neutral reagierende Natriumverbindung vorliegt. Aus ihrer konzentrierten wäßrigen Lösung läßt sich durch Einwirkung von Säuren eine einheitliche, gut krystallisierende Verbindung von saurer Reaktion erhalten, welche kein Natrium mehr enthält. Dieser kommt die Zusammensetzung $C_6H_8O_3NAs$ zu. Sie hat also die gleiche Zusammensetzung wie das Béchampsche »Orthoarsensäureanilid«.

Eingehende Vergleichungen dieser von uns genau nach der Béchampschen Vorschrift dargestellten Substanz mit der aus Handelsatoxyl erhältlichen sauren Verbindung erwiesen aber, daß beide Stoffe chemisch identisch sind. Sie zeigen übereinstimmend folgende zum Teil schon von Béchamp beschriebene Eigenschaften. Beide Substanzen krystallisieren in glänzenden, weißen Nadeln, die in kaltem Wasser schwer, in heißem Wasser leicht löslich sind. Die wäßrige Lösung beider Substanzen zeigt saure Reaktion. Beide können ohne Zersetzung über 200° erhitzt werden. Beide sind in kaustischen, wie in kohlensauren Alkalien mit Leichtigkeit löslich und zeigen überhaupt alle in folgendem beschriebenen Reaktionen in gleicher Weise.

Das Atoxyl des Handels ist also als eine Natriumverbindung der von Béchamp beschriebenen und für Orthoarsensäureanilid gehaltenen Substanz zu betrachten.

Diese Auffassung wurde auf synthetischem Wege bestätigt, indem beim Neutralisieren der Béchampschen Verbindung mit Natriumhydroxyd Atoxyl erhalten wurde. Zur Neutralisation wurde für ein Mol der Béchampschen Verbindung genau ein Mol Alkali verbraucht. Damit ist festgestellt, daß das Handelsatoxyl die Mononatriumverbindung der Béchampschen Substanz ist.

Die gleiche Ansicht wird auch von Fourneau (Journ. Pharm. Chim. 6. Ser. **25**, 332 [1907]) ausgesprochen. Derselbe bezeichnet das Atoxyl als Mononatriumsalz des Orthoarsensäureanilids und erteilt ihm die Formel:

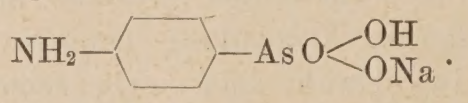
$$C_6H_5.NH.AsO<^{ONa}_{OH}.2H_2O,$$

indem er es als identisch mit der schon 1863 von Béchamp beschriebenen Natriumverbindung erklärt.

Fourneau hat also die empirische Zusammensetzung des Atoxyls richtig erkannt. Indessen beziehen sich seine Angaben hinsichtlich des Krystallwassergehaltes nur auf das zufällig in seinen Händen befindliche Handelspräparat. Moore, Nierenstein und Todd beschreiben (Biochemical Journ. **2**, 324 [1907]) ein Präparat mit 3 Molen Wasser, und wir hatten ein Handelspräparat in Händen, das 4 Mole Wasser enthielt. Demgemäß ist der Krystallwassergehalt des Handelspräparates ein schwankender.

Außerdem hat Fourneau, indem er, der Béchampschen Auffassung folgend, das Atoxyl als Natriumverbindung eines Orthoarsensäureanilids von der Formel $C_6H_5.NH.AsO(OH)(ONa)$ auffaßte, dessen Konstitution nicht richtig erkannt.

Nach unseren Untersuchungen [1]) ist das Atoxyl das Mononatriumsalz der *p*-**Aminophenylarsinsäure,** und seine Konstitution wird durch die Formel ausgedrückt:



Die Richtigkeit dieser Auffassung wird durch folgende Tatsachen erwiesen:

1. Weder die Béchampsche Substanz noch das Atoxyl sind Anilide. Ihre wäßrigen Lösungen können mit Alkalien, konzentrierter Salzsäure, 30-proz. Schwefelsäure zum Sieden erhitzt werden, ohne daß wesentliche Abspaltung von Anilin nachzuweisen

[1]) cf. Berliner klinische Wochenschrift, **1907**, Nr. 10.

ist. Erst beim Erhitzen der wäßrigen Lösungen unter Druck über ihre Siedetemperatur oder beim Schmelzen der Präparate mit Ätzalkalien werden merkliche Mengen in Anilin und Arsensäure gespalten. Da nun Anilide, zumal aber Anilide anorganischer Säuren, im allgemeinen mit großer Leichtigkeit der Hydrolyse zugänglich sind, spricht die große Beständigkeit des Atoxyls gegen hydrolysierende Einflüsse durchaus gegen die Annahme eines Anilids. Der Arsensäure- und Anilinrest müssen also im Atoxyl auf festere Weise mit einander verbunden sein.

2. Das Atoxyl enthält eine primäre Aminogruppe. Es verhält sich in allen Reaktionen wie ein primäres Amin der aromatischen Reihe, $R.NH_2$. Insbesondere läßt es sich durch salpetrige Säure mit Leichtigkeit in Diazoverbindungen überführen, welche ihrerseits mit Aminen und Phenolen zu Azofarbstoffen kombiniert werden können. Außerdem läßt sich das Atoxyl acetylieren und seine Acetylverbindung ist eine besonders gut charakterisierte krystallisierte Substanz von hervorragender Beständigkeit. Endlich bildet das Atoxyl mit β-naphthochinonsulfonsaurem Natron ein intensiv rot gefärbtes Kondensationsprodukt.

3. Das Atoxyl ist eine aromatische Arsinsäure [$R.AsO(OH)_2$]. Es zeigt alle charakteristischen Reaktionen dieser von Michaelis und seinen Schülern eingehend studierten Substanzen. Aus seinen ammoniakalischen Lösungen können durch Magnesiamischung oder durch Calciumchlorid in der Siedehitze Niederschläge des Magnesium- bezw. des Calciumsalzes erhalten werden, während aus den kalten Lösungen unter dem Einfluß derselben Agenzien kein Niederschlag gefällt werden kann. Daß im Atoxyl der Arsensäurerest am Benzolkern verankert ist, wird auch dadurch erwiesen, daß das Kondensationsprodukt aus Atoxyl und β-Naphthochinonsulfonsäure, ebenso wie die aus diazotiertem Atoxyl und basischen Komponenten erhaltenen Azofarbstoffe noch arsenhaltig und spielend in Natriumcarbonat löslich sind. Ein dritter Beweis für die Annahme einer Phenylarsinsäure liegt in der leichten Überführbarkeit des Atoxyls in Jodanilin unter der Einwirkung von Jodwasserstoffsäure, einer Reaktion, bei der der Arsensäurerest glatt durch Jod ersetzt wird.

4. Das Atoxyl enthält die Aminogruppe und den Arsensäurerest in Parastellung zu einander gelagert. Für diese Konstitution ist der Nachweis dadurch geliefert, daß bei dem eben erwähnten Ersatz der Arsensäuregruppe durch Jod ausschließlich Parajodanilin gebildet wird.

Eine Aminophenylarsinsäure ist bis jetzt in der chemischen Litteratur nicht beschrieben. Michaelis hat wohl versucht, die von

ihm bei der Nitrierung der Phenylarsinsäure erhaltene Nitrophenylarsinsäure zu reduzieren, allein ohne positives Resultat. Übrigens würde das Gelingen dieser Reaktion zweifellos nicht zur Paraaminophenylarsinsäure geführt haben, da alle bekannten Substitutionsregelmäßigkeiten der Michaelisschen Nitrophenylarsinsäure die Metastellung zuweisen. Michaelis selbst hat diese Frage offen gelassen.

Der Umlagerungsprozeß, der beim Erhitzen von arsensaurem Anilin unter Bildung von *p*-Aminophenylarsinsäure vor sich geht — und die *p*-Aminophenylarsinsäure entsteht, wie schon Béchamp erwähnte, immer, wie und unter welchen Bedingungen auch Anilin mit Arsensäure auf ungefähr 190° erhitzt wird —, dieser Umlagerungsprozeß ist keineswegs singulärer Natur. Er findet sein restloses Analogon in der Bildung der *p*-Aminophenylsulfonsäure oder Sulfanilsäure beim Erhitzen von schwefelsaurem Anilin. Indem wir uns der gebräuchlichen Terminologie anschließen, schlagen wir für die *p*-Aminophenylarsinsäure den Namen »Arsanilsäure« vor.

Das Arsensäureanilid ist aus der Reihe der bekannten Verbindungen zu streichen.

Experimenteller Teil.

p-Aminophenylarsinsäure, Arsanilsäure, $NH_2 . C_6H_4 . AsO(OH)_2$.

155 g Handelsatoxyl werden in 600 ccm Wasser unter gelindem Erwärmen gelöst und 65 ccm Salzsäure (spez. Gewicht 1.12) zugefügt; nach mehrstündigem Stehen wird abgesaugt, mit kaltem Wasser salzsäurefrei gewaschen, mit Alkohol und Äther nachgespült und an der Luft getrocknet. Ausbeute quantitativ.

0.1776 g Sbst.: 0.1258 g $Mg_2As_2O_7$. — 0.2235 g Sbst.: 0.1610 g $Mg_2As_2O_7$. — 0.2355 g Sbst.: 13 ccm N (21°, 757 mm).

$C_6H_8AsNO_3$. Ber. As 34.56, N 6.45.
Gef. » 34.19, 34.77, » 6.29.

Leicht löslich in Methyl-, schwer in Äthylalkohol und Eisessig, fast unlöslich in Äther, Aceton, Benzol und Chloroform.

Die Arsanilsäure zeigt noch schwach basische Eigenschaften; fügt man zur Lösung des Natriumsalzes Mineralsäure im Überschuß, so löst sich der anfangs entstehende Niederschlag wieder klar auf. Überschüssige Essigsäure löst denselben jedoch nicht, weshalb Natriumacetat aus Lösungen der Arsanilsäure in Mineralsäuren die erstere wieder abscheidet. Dampft man die Lösung von Arsanilsäure in Salzsäure auf dem Wasserbade zur Trockne und befreit den Rückstand über Ätzalkali von anhaftender Säure, so erhält man das Chlorhydrat der Arsanilsäure; dasselbe ist in Wasser infolge hydrolytischer

Spaltung nicht klar löslich, wohl aber in Methyl- und Äthylalkohol, aus denen es durch Äther wieder abgeschieden wird.

0.5410 g Sbst.: 0.3061 g AgCl.

$C_6H_8AsNO_3.HCl$. Ber. HCl 14.40. Gef. HCl 14.39.

p-Aminophenylarsinsaures Natrium, »Atoxyl«,

$$NH_2.C_6H_4AsO{<}^{ONa}_{OH}.$$

Diese Verbindung stellt ein weißes, in Wasser leicht mit neutraler Reaktion lösliches Krystallpulver dar; leicht löslich in Methyl-, fast unlöslich in Äthylalkohol. Das Handelsprodukt entspricht ungefähr der Formel

$$NH_2.C_6H_4.AsO{<}^{ONa}_{OH} + 4\,H_2O,$$

doch schwankt der Wassergehalt; bei vielen Trockenproben (bei 110°) erhielten wir Werte, die sich von $3^1/_3$ bis zu 4 H_2O bewegten. Béchamps[1]) hat für sein Natriumsalz die Zusammensetzung

»$C_{12}H_7NaAsNO_6.10\,HO$«, d. i. $C_6H_7NaAsNO_3.5\,H_2O$

gefunden. Durch Umkrystallisieren von Handelsatoxyl aus Wasser erhielten wir ein Produkt, das 6 Mole Krystallwasser enthielt:

2.5104 g Sbst.: 0.7757 g Gewichtsverl.

$C_6H_7NaAsNO_3.6\,H_2O$. Ber. H_2O 31.13. Gef. H_2O 30.90.

Beim Umkrystallisieren aus Alkohol-Wasser bildete sich ein Präparat, das mit 2 Molen Wasser krystallisierte:

0.3345 g Sbst.: 0.1884 g $Mg_2As_2O_7$.

$C_6H_7NaAsNO_3, 2\,H_2O$. Ber. As 27.27. Gef. As 27.19.

Acetyl-*p*-aminophenylarsinsäure.

31 g krystallisiertes, arsanilsaures Natrium werden mit 55 ccm Essigsäureanhydrid gleichmäßig angerührt; die Masse erhitzt sich, siedet heftig auf, wobei für einen Moment alles in Lösung geht, um dann zu einem Brei zu gestehen. Nach dem Erkalten verrührt man mit ca. 300 ccm Wasser, fügt 52 ccm Salzsäure (spez. Gewicht 1.12) hinzu, saugt nach mehrstündigem Stehen ab und wäscht mit Wasser, Alkohol und Äther aus. Ausbeute fast theoretisch.

0.3511 g Sbst.: 0.2086 g $Mg_2As_2O_7$.

$C_8H_{10}AsNO_4$. Ber. As 28.96. Gef. As 28.68.

Die Acetylarsanilsäure bildet glänzende, weiße Blättchen; sie besitzt kaum noch basische Eigenschaften; aus ihren Salzlösungen wird sie auch durch stark überschüssige Mineralsäuren abgeschieden,

[1]) loc. cit.

aus ihrer Lösung in konzentrierter Salzsäure durch Wasser unverändert gefällt. Reagiert nicht mit Naphthochinonsulfosäure; wird durch Kochen mit Alkalien oder Säuren leicht zu Arsanilsäure verseift. Kann ohne Veränderung über 200° erhitzt werden.

Die Acetylarsanilsäure wird auch erhalten durch mehrstündiges Kochen von arsanilsaurem Natrium (getrocknet) mit Eisessig, Abdestillieren der Hauptmenge des letzteren und Aufnehmen des Rückstands mit verdünnter Salzsäure, ferner durch Behandeln von Arsanilsäure in Pyridin mit Acetylchlorid, endlich aus Arsanilsäure und Essigsäureanhydrid unter Zusatz einer Spur konzentrierter Schwefelsäure.

Acetylarsanilsaures Natrium, $C_2H_3O.NH.C_6H_4.AsO(ONa)(OH), 5H_2O$, entsteht durch Eintragen von Acetylarsanilsäure in warme, konzentrierte Natronlauge bis zur Neutralisation. Beim Erkalten krystallisiert es in feinen, weißen, äußerst leichten Nädelchen, die in Wasser und Methylalkohol leicht löslich sind[1]).

2.3804 g Sbst.: 0.5746 g Gewichtsverlust (110°).

$C_8H_9NaAsNO_4, 5H_2O$. Ber. H_2O 24.26. Gef. H_2O 24.14.

Diazotierung der Arsanilsäure.

2.8 g Natriumsalz wurden in 100 ccm Wasser gelöst, 18 ccm $^n/_1$-Salzsäure zugefügt und mit 90 ccm $^n/_{10}$-Natriumnitritlösung diazotiert. Beim Hinzufügen von 1.3 g β-Naphthylamin, gelöst in 9 ccm $^n/_1$-Salzsäure, entstand in reichlicher Menge ein roter, krystallinischer Niederschlag des Azofarbstoffs,

$$H_2O_3As.C_6H_4.N:N.C_{10}H_6.NH_2.HCl.$$

Derselbe war in kalter Soda spielend mit tiefroter Farbe löslich und wurde daraus durch Säure wieder abgeschieden.

Überführung der Arsanilsäure in *p*-Jodanilin.

3.1 g arsanilsaures Natrium, in 18 ccm Wasser gelöst, wurden mit 5.2 g Jodkalium und 10 ccm verdünnter Schwefelsäure (1 : 5) zum Sieden erhitzt, bis die Masse durch Krystallausscheidung breiig wurde; nun wurde sodaalkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Beim Verdunsten des letzteren hinterblieb in guter Ausbeute und völlig rein *p*-Jodanilin vom Schmp. 63°.

[1]) Fällt man die wäßrige Lösung mit Alkohol, so resultiert ein Produkt mit $4H_2O$. (Ber. H_2O 20.40. Gef. H_2O 20.17).

Buchdruckerei A. W. Schade, Berlin N., Schulzendorferstr. 26.